FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1933 — N° 598

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques BINET

Né à Reims, le 28 juin 1905

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

ACTION HÉMOSTATIQUE DES EXTRAITS DE PLAQUETTES SANGUINES EN INJECTIONS SOUS-CUTANÉES

Président : M. LEMAITRE, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1933 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques BINET

Né à Reims, le 28 juin 1905

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

ACTION HÉMOSTATIQUE DES EXTRAITS DE PLAQUETTES SANGUINES EN INJECTIONS SOUS-CUTANÉES

Président : M. LEMAITRE, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

DOYEN... M. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT. CUNÉO. GRÉGOIRE. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE. MAUCLAIRE. MULON. VERNE.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN .... Pathologie médicale.
BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
BROCQ ..... Pathologie chirurgicale.
BRULÉ ..... Pathologie médicale.
BUSQUET ..... Pharmacologie.
CADENAT ..... Pathologie chirurgicale.
CATHALA ..... Pathologie médicale.
CHABROL ..... Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT . Physiologie.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
DOGNON ..... Physique.
DONZELOT .... Pathologie médicale.
ÉCALLE ..... Obstétrique.
FEY ..... Urologie.
GASTINEL ..... Bactériologie.
GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
GIROUD ..... Histologie.
HALPHEN ..... Oto-rhino-laryngologie.
HARVIER ..... Pathologie médicale.
HAZARD ..... Pharmacologie.
HUGUENIN .... Anatomie pathologique.
HUTINEL ..... Pathologie médicale.
JOANNON ..... Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiâtrie.
LIAN ..... Pathologie médicale.
MONDOR ..... Pathologie chirurgicale.
MOREAU ..... Pathologie médicale.
MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
MOURE ..... Pathologie chirurgicale.
OBERLING .... Anatomie pathologique.
OLIVIER ..... Anatomie.
PIÉDELIÈVRE . Médecine légale.
PORTES ..... Obstétrique.
QUÉNU ..... Pathologie chirurgicale.
RICHET ..... Physiologie.
SANNIÉ ..... Chimie biologique.
SÉZARY ..... Dermatologie et Syphiligraphie.
TROISIER ..... Pathologie expérimentale et comparée.
VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie médicale.
VAUDESCAL .. Obstétrique.
VELTER ..... Ophtalmologie.
VIGNES ..... Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX ..... Obstétrique.
LEROUX ..... Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER .... Histologie
ZIMMERN ..... Physique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. le Professeur F. LEMAITRE

Professeur de Clinique oto-rhino laryngologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Oto-rhino-laryngologiste de l'hôpital Lariboisière
Officier de la Légion d'honneur

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse

A MON MAITRE

M. le Docteur A. MOULONGUET

Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris

Qui a inspiré cette thèse. Témoignage de très vive gratitude pour sa constante bienveillance et l'enseignement précieux reçu dans son service à l'Hôpital Boucicaut.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A M. le Professeur HARTMANN

Chirurgien honoraire des Hôpitaux de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

A M. le Professeur agrégé SCHWARTZ

Chirurgien des Hôpitaux

A M. le Professeur agrégé BASSET

Chirurgien des Hôpitaux

A M. le Professeur agrégé MONDOR

Chirurgien des Hôpitaux

A la mémoire du Professeur WIDAL

A la mémoire du Docteur FOURNIER

A M. le Professeur CHAUFFARD

Médecin honoraire des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine

A M. le Professeur MARFAN

Médecin honoraire des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine

A M. le Professeur agrégé BRULÉ
Médecin des Hôpitaux

A M. le Professeur agrégé ALAJOUANINE
Médecin des Hôpitaux

A M. le Docteur Louis RAMOND
Médecin des Hôpitaux

A M. le Docteur COURCOUX
Médecin des Hôpitaux

A M. le Docteur LAPORTE
Médecin des Hôpitaux

A M. le Docteur BOLLAK
Ophtalmologiste des Hôpitaux

A M. le Docteur MAGITOT
Ophtalmologiste des Hôpitaux

A M. le Docteur PERIER
Assistant du service de laryngologie
de l'Hôpital Boucicaut

ACTION HÉMOSTATIQUE

DES

EXTRAITS DE PLAQUETTES SANGUINES

EN INJECTIONS SOUS-CUTANÉES

Les recherches qui servent de base à cette thèse nous ont été confiées par notre maître le Dr Moulonguet, et poursuivies dans son service de Laryngologie à l'Hôpital Boucicaut.

Nous nous sommes limités à l'étude des propriétés hémostatiques des extraits de plaquettes en injections sous-cutanées.

C'est dire que nous avons laissé de côté l'étude de ces extraits absorbés par voie buccale, ou en application locale.

* * *

Avant de relater nos observations, nous avons cru utile de résumer l'état de nos connaissances sur l'hémostase et sur la participation des plaquettes sanguines dans :

1° La rapidité plus ou moins grande de la coagulation dans un tube, c'est-à-dire la coagulation du sang.

2° La rétraction plus ou moins grande du caillot.

3° La rapidité plus ou moins grande de l'arrêt du sang dans une plaie, c'est-à-dire, l'hémostase spontanée.

LA COAGULATION DU SANG

Le mécanisme de la coagulation sanguine est de science récente. On doit ajouter que nous sommes loin de le connaître dans tous ses détails.

Essentiellement caractérisée par la transformation d'un colloïde dispersé dans le plasma, le *fibrinogène*, en un colloïde concrété, la fibrine, sous l'influence d'une substance thromboplastique, la *thrombine*, il faut arriver aux travaux de Hayem (1882) pour établir le rôle des plaquettes sanguines, à ceux d'Arthus et Pagès (1890) pour reconnaître l'importance des sels de calcium, à ceux de Doyon, Gautier et Morel (1906) pour préciser l'influence du foie, et à ceux de Bordet et Delange (1911-1914) pour déterminer l'origine de la thrombine.

Rôle du foie.

La transformation du fibrinogène en fibrine est soumise à deux influences : l'une provoque la coagulation, la *thrombine*, l'autre l'entrave, l'*antithrombine*. Le temps de coagulation résulte de l'interaction de ces deux substances sur le fibrinogène.

Le fibrinogène est élaboré par le foie :

Expérimentalement, l'extirpation du foie chez la grenouille rend le sang incoagulable par absence de fibrinogène. Chez le mammifère, l'intoxication hépatique grave provoquée par le phosphore ou le chloroforme diminue la coagulabilité et abaisse proportionnellement le taux du fibrinogène.

En clinique, les lésions graves du foie, et même une simple insuffisance fonctionnelle transitoire suffisent à diminuer le fibrinogène et à prolonger la coagulation.

L'antithrombine, sécrétion interne anticoagulante, provient également du foie.

Elle peut être extraite du foie, soit directement de l'organe broyé, soit par une circulation artificielle.

« On ne la trouve pas, au moins en quantités appréciables et à l'état libre dans le sang circulant. Mais il n'est pas douteux qu'elle apparaît toutes les fois que l'organisme est menacé de thrombose, et neutralise les agents coagulants... Elle joue par conséquent un rôle essentiel dans la régulation de la fluidité du sang. L'injection de substances actives ne fait, en somme, qu'exagérer et mettre en évidence un processus normal de défense » (Doyon).

Genèse de la thrombine.

Des deux méthodes employées, simple observation morphologique, expérimentation physiologique, cette dernière a été, et de beaucoup la plus fertile. Elle a permis, non seulement d'établir de façon rigoureuse des relations de cause à effet, mais également de séparer par une véritable dissection physiologique les différents constituants de la thrombine.

Le rôle respectif des globules et du plasma ne peut être aisément étudié qu'en retardant suffisamment la coagulation pour permettre la séparation de ces deux composants du sang sans les altérer. Les procédés les plus habituellement employés sont l'abaissement de la température aux environs de 0° C. et la décalcification.

Rôle du calcium.

« La découverte d'Arthus et Pagès eut une influence décisive : l'ion calcique est nécessaire à la coagulation. L'addition au sang au sortir de l'artère de sels décalcifiants tel l'oxalate sodique (1 ou 2 p. 1.000), de fluorure sodique, de citrate sodique, enlève au sang le pouvoir de se coaguler spontanément, mais la recalcification ultérieure ($Ca\ Cl^2$) restitue au sang et généralement aussi au plasma qu'on en a séparé par centrifugation, l'aptitude à se prendre en masse par ses propres moyens » (Bordet).

En réalité, les sels de calcium ne sont indispensables qu'à l'élaboration de la thrombine, et, celle-ci une fois formée, peut coaguler le fibrinogène même en l'absence de sel calcique.

Rôle des plaquettes.

Hayem (1878), observant la coagulation au microscope entre lame et lamelle, remarqua l'agglutination des plaquettes, puis leur altération coïncidant avec l'apparition des filaments de fibrine, les plaquettes servant de point de départ à ces filaments.

Le même auteur (1882) en battant du sang avec une baguette en verre, vit les plaquettes se coller à la surface de cet objet immédiatement avant que se déposent les premières couches de fibrine concrète.

Delezenne a montré que le sang des oiseaux, dépourvu de plaquettes, ne se coagule qu'avec une extrême lenteur si l'on a soin de pratiquer la saignée à l'abri des sucs tissulaires.

Hayem et Barrier (1883), laissant se sédimenter pendant de nombreuses heures et à la température de la glace fondante les éléments figurés du sang contenu dans une jugulaire de cheval excisée entre deux ligatures, démontrèrent que les plasmas se coagulent d'autant plus vite qu'ils contiennent plus de plaquettes en suspension.

« Mais les expériences devaient devenir beaucoup plus faciles et plus précises quand on recourut aux

sangs rendus incoagulables par addition de citrates ou d'oxalates » (Pagniez).

« Les cellules sanguines, et notamment les plaquettes, éléments pourtant fort délicats, se conservent bien en milieu oxalaté, comme l'ont montré divers auteurs, notamment Pringle et Tait, Aynaud. On peut donc présumer que les plasmas en question séparés par une énergique centrifugation, ne se sont guère chargés des principes propres aux éléments cellulaires et qui, normalement, y restent confinés. Chez les mammifères tel le lapin, la légèreté remarquable des plaquettes, signalée par Mosen en 1893, permet de les isoler aisément : on centrifuge tout d'abord le sang oxalaté à vitesse modérée, on décante le plasma surnageant trouble qui ne contient plus que des plaquettes, dont on peut ensuite provoquer la sédimentation grâce à une centrifugation cette fois très énergique et prolongée ; le dépôt peut naturellement être lavé ensuite à la solution physiologique légèrement oxalatée » (Bordet).

LA COAGULABILITÉ D'UN PLASMA EST D'AUTANT PLUS GRANDE QUE SA TENEUR EN PLAQUETTES EST PLUS ÉLEVÉE

D'après Bordet et Delange (1911), après recalcification, du plasma oxalaté modérément centrifugé, contenant donc encore de très nombreuses plaquettes mais quasi totalement privé d'hématies et de leucocytes, se prend en masse beaucoup plus vite qu'un plasma identique mais énergiquement centrifugé,

c'est-à-dire privé de ses plaquettes autant qu'il se peut. L'addition, à ce dernier plasma, de plaquettes en accélère considérablement la coagulation.

« Les plaquettes sont si légères, qu'il est pratiquement impossible de les éliminer toutes par centrifugation. En filtrant du plasma oxalaté de lapin à travers une bougie poreuse, qui arrête les plaquettes ou leurs débris, Cramer et Pringle obtiennent un plasma quasi incoagulable par recalcification. Mais ce plasma recalcifié coagule par addition de plaquettes ». Bordet.

Le Sourd et Pagniez (1907) par addition de plaquettes, à du liquide d'hydrocèle, en accélère la coagulation. De même Nolf (1908) pour les solutions pures de fibrinogène.

PLUS LE PLASMA ORIGINEL CONTIENT DE PLAQUETTES, PLUS LE SÉRUM EST RICHE EN THROMBINE.

« Pendant que le fibrinogène se transforme en fibrine le plasma se convertit en sérum. Celui-ci exerce une action coagulante marquée sur les solutions stables de fibrinogène : solution dite pure de fibrinogène, plasmas oxalaté, citraté, salé, fluoré, phosphaté, etc. C'est, dit-on, que le sérum contient un élément nouveau, inexistant dans le plasma, la thrombine » (Roskam).

Bordet et Delange (1911-1912), établirent que c'est le sérum du sang complet qui contient le plus de thrombine et que de deux sérums fournis res-

pectivement par un plasma riche et un plasma pauvre en plaquettes, la teneur en thrombine est considérablement plus élevée dans le premier.

Les plaquettes sont susceptibles de réactiver les sérums vieillis.

Schmidt (1892), par vieillissement, obtient un sérum inactif vis-à-vis des solutions de fibrinogène.

Bordet et Delange (1911-1912), ont montré que l'addition d'une supension de plaquettes sanguines bien lavées à ce sérum vieilli et plus ou moins inactif, a pour effet de conférer au liquide un pouvoir coagulant énergique.

L'extrait de plaquettes se comporte exactement comme les plaquettes :

Bordet et Delange (1911-1912), par addition de vingt volumes d'alcool à une émulsion épaisse de plaquettes, obtinrent après évaporation un faible résidu contenant une substance ayant les caractères de solubilité des lécithines, c'est-à-dire, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'essence de pétrole, le toluol, très peu soluble dans l'acétone. Cette substance, émulsionnée même en quantité très faible dans l'eau, a la même action que les plaquettes : « Mélangée à du sérum en milieu calcifié, elle produit une thrombine très puissante, c'est-à-dire confère au liquide que l'on décalcifie

ensuite, le pouvoir de coaguler très promptement le plasma oxalaté... Elle coagule le plasma oxalaté recalcifié après filtration sur bougie » (Bordet).

Rôle du plasma.

Du sérum de plasma oxalaté, débarrassé autant que possible de ses plaquettes, puis recalcifié, est pauvre en thrombine.

Une suspension de plaquettes bien lavées ne coagule aucunement le plasma oxalaté.

Mais si, à une dilution de sérum pauvre en thrombine on ajoute un peu de suspension de plaquettes bien lavées, en présence d'un léger excès de chlorure calcique, le mélange obtenu, décalcifié quelques instants après, manifeste un pouvoir coagulant très énergique vis-à-vis du plasma oxalaté.

Bordet et Gengou (1904), appelèrent *sérozyme* le principe que le sérum apporte, et *cytozyme* celui que les plaquettes fournissent.

« Chauffé vers 58°, le sérum perd la propriété de donner de la thrombine par addition de plaquettes, tandis que, chauffées à 100°, les plaquettes sont encore aussi aptes qu'auparavant à faire naître la thrombine lorsqu'on les mélange au sérum ; le sérozyme est donc thermolabile, le cytozyme est thermostable » (Bordet).

Le sérozyme peut être extrait du plasma par addition d'un peu de suspension de phosphate tricalcique.

« Si l'on part de plasma oxalaté qu'une centrifugation a débarrassé de la presque totalité des plaquettes, c'est-à-dire, de presque tout le cytozyme, le traitement par le phosphate enlevant ensuite le sérozyme, on réalise une véritable dissection des facteurs déterminants de la coagulation, sans toutefois altérer gravement la composition du plasma au point de vue de ses autres constituants ; le plasma phosphaté représente du fibrinogène se trouvant dans des conditions aussi physiologiques qu'il est possible, c'est-à-dire, dans une ambiance éminemment semblable à celle qu'il rencontre dans le plasma naturel. Le plasma phosphaté est pour cette raison un excellent réactif de la thrombine » (Bordet).

Autres facteurs thromboplastiques.

La lymphe, dépourvue de plaquettes, coagule *in vitro*, bien que plus lentement que le sang.

Les plaquettes sanguines ne sont pas seules à contenir du cytozyme : le rôle des globules blancs a été bien mis en évidence par Buchanan (1844) ; et Morawitz (1903) a montré l'influence coagulante très nette exercée par le contact de la plaie, particulièrement évidente chez les oiseaux.

La coagulation du fibrinogène a pû être obtenue, en dehors de toute trace de thrombine.

« En principe, on ne saurait affirmer que la

thrombine soit l'unique agent capable de provoquer la coagulation du fibrinogène » (Bordet).

Les agents thromboplastiques sont de nature très diverse :

Les uns biologiques : certains staphylocoques (Gratia, 1919) ; le venin de certaines espèces de serpents (venins de Cascavel, de Trigonocéphale, de Daboïa) (Arthus, 1919).

D'autres ont une action physique : poudre de verre porphyrisée (Nolf, 1906).

Les plus nombreux sont des produits chimiques : lécithine commerciale ; acides aminés, peptides, protéoses (Zunz et Gyorgy, 1914) ; chloroforme, éther, alcools, cétones (Howel, 1910 ; Minot, 1915 ; Dale et Walpole, 1916 ; Nolf, 1920).

On a voulu voir dans ces expériences une objection sérieuse aux théories de Bordet et Delange. En réalité, la possibilité de remplacer la thrombine par les produits les plus divers n'est aucunement un argument contre le rôle de la thrombine dans la coagulation du sang *in vivo*.

On a également objecté au rôle des plaquettes dans la coagulation le fait que chez les hémophiles, dont la coagulation est considérablement retardée, le nombre des plaquettes est normal. Il faut remarquer dans cette question encore très obscure, que d'autres facteurs peuvent intervenir : c'est ainsi que Feissly a pû, dans certains cas, déceler des anomalies du sérozyme ; P.-E. Weill a trouvé dans un cas un excès d'antithrombine ; enfin, Glanzmann

puis Mouzon ont démontré que des hématoblastes d'apparence normale peuvent être fonctionnellement inactifs.

« La thrombine est à coup sûr un agent de coagulation par excellence, et très vraisemblablement toujours indispensable dans les conditions habituelles » (Bordet).

Mécanisme de la coagulation.

La coagulation du sang est pour les uns un acte chimique, pour les autres un acte physique.

Pour les premiers, la coagulation résulterait du dédoublement du fibrinogène soluble, sous l'influence d'un ferment, la thrombine.

Pour les seconds, elle résulterait de la précipitation des divers colloïdes contenus dans le sang. Tout sang renferme en lui-même tout ce qu'il faut pour se coaguler spontanément à la longue : le fibrinogène et le thrombogène contenus dans le plasma, la thrombozyme formée par les endothélia vasculaires et les leucocytes. Ces trois colloïdes éminemment floculables sont stabilisés par un colloïde protecteur, l'antithrombosine, l'action des plaquettes ou de leurs dérivés favoriserait, de façon banale, la conjonction de ces colloïdes instables, et leur mutuelle insolubilisation en fibrine concrète.

LA RÉTRACTION DU CAILLOT

Hayem (1882) fit dépendre, le premier, la rétraction du caillot de la présence de plaquettes dans le liquide originel : un échantillon de plasma riche en plaquettes, pauvre en hématies et en leucocytes, filtré à 0°, puis réchauffé, donne naissance à un coagulum dépourvu de toute rétractibilité. Le caillot provenant du plasma non filtré subit une rétraction marquée et abandonne une quantité relativement considérable de sérum.

Le même auteur (1896) constata que les caillots des liquides dépourvus de plaquettes (lymphe, sérosités pathologiques) ne sont pas sensiblement rétractiles.

D'autre part, il attira le premier l'attention sur l'association constante d'une thrombopénie marquée et d'un défaut de rétractibilité du caillot au cours de divers états pathologiques, en particulier le purpura.

Le Sourd et Pagniez (1906-1913) confirmèrent ces résultats :

Du liquide d'hydrocèle, ou des plasmas décalcifiés puis débarrassés de leurs éléments figurés par une centrifugation énergique et prolongée, peuvent coa-

guler après recalcification par addition de sérum. Aucun des caillots ainsi formés ne présente la moindre rétraction.

Préalablement à leur coagulation, l'addition aux différentes humeurs d'une suspension de globules fraîchement isolés rétracte le caillot proportionnellement au nombre de plaquettes sanguines surajoutées.

Les propriétés rétractantes des plaquettes paraissent indépendantes de leurs propriétés coagulantes.

Le pouvoir rétractant des plaquettes fléchit notablement par le chauffage à 45° pendant une dizaine de minutes. Le froid à 0° le suspend. Le froid à — 15° le détruit.

Le vieillissement en dehors de l'organisme modifie leur action de la même maniere que le chauffage : il diminue, puis disparaît.

Sous l'influence de certains facteurs : broyage, dessication, vapeurs de chloroforme ou d'éther, la cocaïne, l'action rétractante disparaît.

Il en est de même sous l'influence d'un sérum cytotoxique spécifique (sérum antiplaquettes) *in vitro* et *in vivo*.

En clinique, dans la très grande majorité des cas d'irrétractibilité du caillot on trouve une absence ou une diminution considérable des plaquettes sanguines, c'est-à-dire des chiffres de 20.000, de 10.000 et au-dessous.

Glanzmann (1912) a pourtant observé chez cer-

tains purpuriques, à la fois un nombre de plaquettes sensiblement normal et une irrétractilité complète ou très prononcée du caillot. Isolant les plaquettes de ces malades et les ajoutant à du plasma très limpide d'individus normaux, il constata l'irrétractilité du caillot. Glanzmann conclut de ces expériences qu'il existait chez ces malades un état pathologique des globulins, les rendant incapables de provoquer la rétraction du caillot.

Il est donc indiscutable «que l'addition de globulins intacts ou à peine altérés aux humeurs coagulables de l'organisme augmente considérablement la rétractilité du caillot qui en procède » (Roskam).

L'HÉMOSTASE SPONTANÉE

Processus de l'hémostase. Rôle des plaquettes.

Bien décrit par Hayem (1882) :

« Dans les blessures non mortelles d'un vaisseau, l'hémorragie, rapide au début, se ralentit progressivement puis s'arrête. Pour expliquer ce résultat favorable, on a invoqué la contraction de la paroi vasculaire. Elle est réelle et même énergique pour les artères de moyen et de petit calibre, moins intense pour les veines. Mais cette contraction ne peut à elle seule produire l'obturation de la plaie. Il a paru simple et naturel de faire intervenir la coagulation du sang. Cependant, un moment de réflexion montre qu'il y a dans cet arrêt du sang, par formation apparente d'un caillot, quelque chose de particulier, dont il faut déterminer le mécanisme. En effet, pendant l'hémorragie, le sang qui passe entre les lèvres de la plaie vasculaire est toujours nouveau : que l'on recueille ce sang dans un vase, il ne se transformera en une masse fibrineuse qu'au bout de plusieurs minutes.

« Pourquoi donc se forme-t-il entre les bords de

la plaie béante un bouchon solide qui est bientôt assez résistant pour s'opposer à l'issue de toute trace de sang ?...

« Après avoir mis à nu la jugulaire externe d'un animal ..., on fait au vaisseau une petite plaie et l'on attend que l'hémorragie s'arrête spontanément ; puis, immédiatement, on place une ligature sur le bout périphérique du vaisseau. On peut alors faire sortir de la petite plaie un caillot en forme de clou dont la pointe pénètre dans la lumière vasculaire, tandis que la tête s'étale sur la paroi externe de la veine...

« La pointe et la portion centrale sont grisâtres, visqueuses et composées d'une matière en partie granuleuse, en partie amorphe. Les granulations sont constituées par des amas énormes d'hématoblastes déjà altérés, mais encore très distincts les uns des autres, tandis que la matière amorphe résulte de la confluence en une masse commune et cohérente des hématoblastes les plus altérés.

« La tête du cou, qui est rouge à l'extérieur, contient au centre un prolongement de la matière visqueuse hématoblastique, et à la périphérie des mèches fibrillaires retenant une grande quantité de globules rouges. Dans toute la portion centrale, et à proprement parler obturante, on n'aperçoit que de très rares globules blancs.

« Il est évident que la fibrine s'est surajoutée à un bouchon condensé, formé presque exclusivement d'hématoblastes. On peut suivre au microscope la

formation de ce bouchon en se servant du mésentère de la grenouille.

« Après avoir amené dans le champ d'observation une veinule d'un moyen calibre et à paroi bien transparente, on pratique une section incomplète de ce vaisseau à l'aide de la pointe d'un fin scalpel. Il se produit immédiatement une hémorragie abondante, et, pendant quelques secondes, on n'aperçoit au niveau de la plaie qu'un tourbillon rouge. Bientôt le flot sanguin se rétrécit et s'écoule plus lentement ; il est enserré par une couronne d'éléments fortement accolés les uns aux autres et adhérant à l'ouverture du vaisseau. Quelques instants après, l'orifice de la plaie est surmonté d'une sorte de champignon blanchâtre, à travers les éléments duquel les globules rouges s'insinuent péniblement. Loin d'être formé, comme l'ont dit divers observateurs par des globules blancs, ce champignon est composé par des hématoblastes qui ont été retenus au passage au fur et à mesure de l'écoulement du sang...

« Les hématoblastes jouent, on le voit, un rôle actif et considérable dans le mécanisme de l'arrêt du sang. Ils sont à tel point altérables qu'en arrivant au contact des bords de la plaie ils deviennent agglutinatifs et y adhèrent. En s'accumulant au pourtour de l'orifice béant, ils y forment d'abord un obstacle insuffisant ; puis les premiers arrêtés, retenant à leur tour ceux que l'issue du sang vient incessamment mettre en contact avec eux, l'orifice

de la plaie se rétrécit de plus en plus, jusqu'à ce qu'un bouchon solide et bien fixé l'obture enfin ». (Hayem).

Les plaquettes interviennent également dans l'hémostase spontanée en précipitant la fibrine :

« A l'intérieur des vaisseaux, les premiers dépôts de fibrine se font au contact des cellules endothéliales lésées par le traumatisme et les plaquettes du sang en mouvement... La fibrine se soude réellement aux éléments figurés qu'elle couvre et forme un lien élastique entre eux... Pour qu'un caillot puisse remplir convenablement sa fonction hémostatique, il faut qu'il se forme rapidement et constitue un lien solide entre les cellules endothéliales et les plaquettes du sang extravasé » (Nolf).

Mais, si importante que soit la formation du thrombus dans l'hémostase spontanée, de nombreux facteurs peuvent influer sur le déclenchement, l'abondance et la durée d'une hémorragie.

Lésions vasculaires.

« L'absence de toute hémorragie est d'abord assurée dans l'organisme normal par un certain degré de résistance des parois des vaisseaux et surtout des capillaires qui sont susceptibles de supporter sans rupture les traumatismes multiples auxquels ils sont sans cesse exposés » (Le Sourd et Pagniez).

« Un grand nombre d'états morbides se caractérisent par la coexistence de lésions de la paroi endo-

théliale des capillaires de la peau et des muqueuses, avec des troubles plus ou moins profonds de la coagulation du sang » (Nolf).

Le purpura, type de ces états, se caractérise par des hémorragies spontanées, un temps de coagulation normal, un temps de saignement très prolongé, une diminution considérable des hématoblastes, l'irrétractilité du caillot.

Dans la règle, l'observation microscopique chez le purpurique montre l'existence de lésions vasculaires plus ou moins importantes, tantôt du type inflammatoire avec périvascularite, tantôt du type toxique.

D'autre part, Roskam a prouvé l'existence, chez les sujets atteints de purpura idiopathique ou d'une affection similaire, de temps de saignement extrêmement différents suivant les endroits incisés, sans troubles de la coagulabilité sanguine.

« Ce fait, incompatible avec la conception sanguine de la pathogénie des hémorragies incoercibles du purpura, ne peut s'expliquer que par l'intervention d'un facteur local, périphérique, une altération de l'endothélium vasculaire » (Roskam).

Les altérations vasculaires se traduisent par le signe du lacet, le signe de la piqûre, l'épreuve de la ventouse, l'ecchymose provoquée par la pression du doigt.

Vaso-motricité.

« Une plaie artérielle saigne généralement avec abondance. Il y a cependant des plaies artérielles, et surtout des ruptures artérielles complètes qui ne saignent pas. C'est ce que Fiolle a appelé les plaies sèches des artères. Comment cela se fait-il ?

« Classiquement, on admet que la tunique moyenne élastique, après rupture, se rétracte et se recroqueville en dedans, dans la lumière vasculaire. Ainsi se réalisent, avec l'accolement des parois, les conditions nécessaires à la formation d'un caillot, et par suite, à l'hémostase. Cette notion, due à John Hunter est rigoureusement exacte.

« Mais, souvent on rencontre un autre mécanisme. Sous l'effet du traumatisme, il se produit une excitation du sympathique adventitiel, qui produit une contracture des tuniques artérielles » (Leriche et Policard).

La suppression de ce réflexe doit être invoquée dans l'abondance des hémorragies au cours ou à la suite d'une intervention portant sur des tissus en état d'inflammation.

Sucs tissulaires.

Morawitz (1903), constata que le sérum devient subitement et considérablement plus actif si l'on y introduit un peu de suc de plaie ou d'émulsions

d'organes broyés. Il en déduisit qu'à côté de la thrombine, le sérum contient encore une certaine dose de prothrombine non transformée.

L'influence coagulante très nette exercée par le contact de la plaie est particulièrement évidente chez les oiseaux, et, d'une manière générale, chez tous les vertébrés à globules rouges nucléés. Recueilli directement dans les vaisseaux, en évitant avec soin le contact des tissus, le sang de tous ces animaux présente une grande résistance à la coagulation spontanée. Recueilli par décapitation ou par saignée au niveau d'une plaie, le sang de ces mêmes espèces se prend en masse presque instantanément. Une goutte d'extrait de muscle ajoutée à un échantillon de sang prélevé directement dans les vaisseaux, en détermine aussitôt la coagulation. Les neurochirurgiens qui s'attaquent à l'encéphale, arrêtent volontiers les hémorragies profuses qui sont de règle, en posant sur la plaie un fragment de muscle de poulet.

« Dans certains syndromes hémorragiques, les purpuriques ou hémogéniques, l'absence de pouvoir coagulant des tissus semble capitale » (P. Chevallier).

Le pouvoir sous-coagulant du suc tissulaire est démontré par la recherche du temps de saignement ou épreuve de Duke.

Pression extérieure.

« Toutes choses égales d'ailleurs, un capillaire saigne d'autant plus que le sang qui sourd rencontre une pression moins forte. L'écoulement à l'air libre n'est entravé par rien. Dans une séreuse il peut être d'abord favorisé, puis il est comprimé. Les tissus continus brident l'épanchement et l'arrêtent.

« Il semble que la pression agisse surtout en aplatissant les capillaires. Contre les hémorragies diffuses qui menacent la vie par leur persistance, le meilleur des traitements — il n'est jamais infidèle — est la compression digitale. Suffisamment prolongée, elle tarit les sources les plus rebelles, comme les gingivorragies et le saignement des tranches d'incision, au cours des hémogénies toxiques » (P. Chevallier).

LES EXTRAITS DE PLAQUETTES

Les plaquettes sanguines interviennent dans l'hémostase par trois mécanismes distincts et successifs : en s'agglutinant entre les lèvres de la plaie ; en coagulant la fibrine ; en rétractant le caillot, ce qui en assure la solidité.

Morawitz (1903), confirmé par Fuld et Spiro, démontra comme nous l'avons vu, l'existence dans le sérum d'une certaine dose de prothrombine non transformée, et susceptible, par addition d'un complément de cytozyme tissulaire, d'accélérer considérablement la coagulation. Ce cytozyme complémentaire peut être avantageusement fourni par les plaquettes sanguines.

Il devenait intéressant d'obtenir un extrait de plaquettes sanguines de conservation facile et pouvant supporter la stérilisation.

Frappé par la valeur des expériences faites en 1910 par Bordet, le professeur Kocher engagea Fonio a poursuivre à la Clinique Chirurgicale de l'Université de Berne des recherches dans le but d'arriver à isoler une substance accélérant et renforçant la coagulation.

Théoriquement, l'idéal eut été d'introduire dans

la circulation l'agent coagulant lui-même, la *thrombine*, mais ce corps ne se conserve pas et ne supporte pas la stérilisation.

Le *sérozyme*, une des substances mères, ne supporte pas non plus les hautes températures.

Restait le *cytozyme*. Les expériences de Bordet avaient prouvé la présence de cette substance en très grande abondance dans les plaquettes sanguines. Le cytozyme des plaquettes, thermostable, supporte le chauffage à 100° pendant 15 minutes sans s'altérer.

Préparation.

Fonio isola les plaquettes sanguines par une méthode proposée par Morawitz et confirmée entre autres par Bordet et Delange.

Immédiatement après la ponction, le sang de l'animal (bœuf) est mélangé avec une solution de sulfate de magnésie, et ce mélange est centrifugé pendant 10 minutes à 2.000 tours à la minute. Le culot de centrifugation est formé par un dépôt rouge contenant tous les éléments figurés du sang, à l'exception des plaquettes, beaucoup plus légères, en suspension dans le mélange de sérum et de solution de sulfate de magnésie. Cette suspension, aspirée avec précaution, est de nouveau centrifugée pendant une heure. Les plaquettes sont alors précipitées au fond du tube et contre ses parois en un dépôt gris blanchâtre. Par

extraction de ces plaquettes, Fonio obtient alors des solutions isotoniques à 5 % stérilisables par la chaleur.

Voies d'introduction.

L'*injection intraveineuse*, bien que d'une très grande activité peut donner lieu à des incidents. Fonio, en injectant 100 cmc. de la solution à 5 % a observé au milieu ou à la fin de la première injection l'inquiétude puis l'angoisse du malade, la congestion du visage, des palpitations, des vertiges, de la dyspnée ; une demi-heure après, survient un frisson, puis une élévation de la température à 39°8 et un pouls à 160. En quelques jours l'état revient à la normale. Les injections répétées peuvent provoquer des phénomènes convulsifs. Des accidents mortels n'ont jamais été observés.

La *voie buccale* fut alors utilisée. Elle permet l'administration du produit à hautes doses sans aucun inconvénient. La dose employée est de 5 grammes d'extrait dans 200 grammes d'eau, à prendre dans la journée. Jost (1919) a pu traiter ainsi une dizaine de cas d'hémoptysies, et obtenir l'arrêt de l'hémorragie, avec raccourcissement du temps de coagulation, celui-ci revenant à sa valeur initiale avec la suppression du produit.

Par *voie rectale*, il n'y a guère de modification de la coagulabilité sanguine, vraisemblablement par défaut d'absorption.

Par *voie hypodermique*, une solution à 3 % d'extrait de plaquettes dans le sérum physiologique produit déjà au bout d'une heure une action sensible, persistant encore 5 heures plus tard.

En *application locale*, l'assèchement de la plaie serait rapidement obtenue par application pendant quelques secondes de tampons imbibés de la solution à 10%. L'adjonction d'adrénaline favorise cette action hémostatique.

Indications.

D'une manière générale, toutes les hémorragies, médicales ou chirurgicales, sont justiciables de l'extrait de plaquettes, et de nombreux auteurs, surtout à l'étranger, ont étudié son action dans les hémorragies de causes les plus diverses :

L'efficacité de l'extrait de plaquettes sanguines a été reconnue dans les affections suivantes :

Purpura : Vogt, 1914 ; Duschkow et Keriakow, 1916 ; Benecke, 1917 ; von Bosany, 1919 ; Denecke, 1920 ; Keeblatt, 1920 ; Klemperer, 1920 ; Finkelstein, 1921 ; Schmidt, 1922 ; Benoit, 1924.

Hémophilie : Fonio, 1916 ; Clément, 1917 ; Forgues, 1917 ; Davis, 1918 ; Werner Jost, 1919 ; Braunscheig, 1920.

Hémoptysies : Hotz, 1914 ; Riedl, 1915 ; Grosser, 1917 ; Jost, 1919 ; Bedö, 1928.

Hématémèses, Entérorragies : Weber, 1913 : Brautigam, 1916 ; Megevand, Forgues, 1917 ; Vogt, 1918.

Epistaxis : Fonio, 1912 ; Tarnovsky, 1914.

Opérations endonasales : Obermuller, 1913 ; Barth, 1914 ; O. Müller, 1914 ; Lasagna, 1915.

Ophtalmologie (Décollement de la rétine) : J. Gonin, 1931.

Hémorragies secondaires : Kausch, 1914.

Hémorragies cancéreuses : Halpern, 1915.

Interventions chez des hémophiles : Campiglio, 1915 ; Berthelsen, 1920.

Hémorragies puerpérales : Vogt, 1914 ; Blumenreich, 1917 ; Vogt et Pignet, 1919 ; Salomon, 1921.

Prostatectomie : Perret, 1917 ; Fraisse, 1919 ; Pignet, 1919 ; Volante, 1920.

Chirurgie biliaire : Hotz, 1914.

OBSERVATIONS

Nos recherches ont porté sur 30 malades hospitalisés dans le service de laryngologie de l'hôpital Boucicaut, pour des affections courantes (surtout amygdales et déviations de la cloison).

Nous avons opéré de la façon suivante :

1° Recherche du temps de saignement et de coagulation, et injection sous-cutanée de l'extrait de plaquettes.

2° Au cours de l'opération, appréciation approximative de l'hémorragie, par rapport à la moyenne des interventions.

3° Après l'opération, nouvelle recherche du temps de saignement et de coagulation.

4° Les jours suivants, ces épreuves ont parfois été renouvelées. L'horaire a toujours été soigneusement noté.

Voici quelques détails sur la technique employée :

L'extrait de plaquettes.

Nous nous sommes exclusivement servi d'un extrait de plaquettes établi suivant le procédé de Kocher-Fonio, connu sous le nom de Coagulène, et

mis à notre disposition par la maison Ciba de Lyon.

La Coagulène est présentée en ampoules, contenant 5 cc. d'une suspension colloïdale à 3 %.

Les doses employées ont été d'abord de trois ampoules, puis de deux, injectées par voie sous-cutanée.

Le temps de saignement.

Mesuré suivant la technique de Duke : piqûre au vaccinostyle du lobule de l'oreille préalablement désinfecté à l'éther. Légère pression pour amener la première goutte. Le sang est ensuite épongé toutes les 30 secondes jusqu'à arrêt complet de la petite hémorragie.

Le temps de coagulation.

Sang directement reçu par ponction veineuse dans un tube à hémolyse. Le temps est noté de l'instant où tombe la première goutte, au moment où l'on peut retourner le tube sans que le sang coule sur les parois.

Vaccinostyles et aiguilles à ponction veineuse étaient stérilisés à l'étuve sèche. Les tubes à hémolyse étaient lavés à l'eau savonneuse, rincés à l'eau courante, séchés, essuyés intérieurement et décapés à l'éther.

Nous n'avons jamais eu affaire à des altérations

sanguines importantes. Le signe du lacet n'a jamais été positif, ni l'épreuve de la piqûre.

* * *

Des 30 observations, les 25 premières comportent le temps de saignement et le temps de coagulation avant, après l'injection d'extrait et les jours suivants. Dans les cinq dernières nous avons recherché les modifications de demi en demi-heure, ainsi que l'action de l'extrait mélangé au sang *in vitro*.

Observation I.

M. A..., 23 ans, employé de commerce.

Pas d'antécédents hémorragipares personnels ou familiaux.

8 septembre 1933.

9 h. 30 T. S. : 2 min. ½. — T. C. : 11 min.
Coagulène sous-cutané : 3 ampoules.

10 h. Résection sous-muqueuse de la cloison.
Saigne peu.

11 h. 30 T. S. : 1 min. — T. C. : 6 min.

9 septembre 1933.

9 h. 30 T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 10 min.
Hémorragie peu abondante après détamponnement.

Observation II.

M. G.., 39 ans, électricien.

Pas d'antécédents hémorragipares.

13 septembre 1933.

9 h. 30 T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 11 min.
Coagulène : 3 ampoules.

10 h. Résection sous-muqueuse de la cloison.
Saigne peu.

11 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 8 min.

14 septembre 1933.

Pas d'hémorragie au détamponnement.

Observation III.

M. G..., 16 ans, imprimeur.

Pas d'antécédents hémorragipares.

13 septembre 1933.

10 h. T. S. : 2 min. — T. C. : 8 min.
Coagulène : 3 ampoules.

10 h. 30 Amygdalectomie totale à l'anse de Vacher.
Saigne peu.

11 h. 30 T. S. : 1 min. 1/2. — T. C. : 9 min.

Observation IV.

Mlle R..., 16 ans, modiste.

Pas d'antécédents.

19 septembre 1933.

9 h. 30 T. S. : 1 min. ½. — T. C. ; 15 min. ½.
Coagulène : 3 ampoules.

11 h. . Résection sous-muqueuse de la cloison.
Saigne peu.

12 h. T. S. : 2 min. — T. C. : 12 min.

Observation V.

M. C..., 23 ans, ajusteur.

Pas d'antécédents.

5 octobre 1933

10 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 17 min.
Coagulène : 3 ampoules.

10 h. 30 Amygdalectomie totale au Vacher.
Saigne normalement.

12 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 8 min. ½.

6 octobre 1933.

10 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 14 min.
Coagulène : 2 ampoules.

12 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 12 min. ½.

7 octobre 1933.

10 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 12 min.

Observation VI.

M. V..., 18 ans, employé.

Pas d'antécédents.

10 octobre 1933.

10 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 10 min. ½.
Coagulène : 3 ampoules.

12 h. T. S. : 2 min. — T. C. : 9 min.

12 h. 30 Résection sous-muqueuse de la cloison.
Saigne normalement.

11 octobre 1933.

10 h. T. S. : 1 min. — T. C. : 23 min.
Saigne peu après détamponnement.

12 octobre 1933.

11 h. T. S. : 2 min. — T. C. : 14 min.

Observation VII.

Mlle L.., 26 ans, infirmière.

Pas de tendance aux hémorragies, sauf des menstruations abondantes.

10 octobre 1933.

10 h. 30 T. S. : 3 min. — T. C. : 9 min.
Coagulène : 3 ampoules.

11 h. Cure radicale de sinusite maxillaire droite.
Anesthésie locale.
Saigne normalement.

12 h. 45 T. S. : 2 min. ½. — T. C. : 7 min.

Observation VIII.

Mlle P..., 29 ans, domestique.

Déclare saigner facilement. Hématomes fréquents.

12 octobre 1933.

9 h. 30 T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 24 min.
Coagulène : 3 ampoules.

11 h. Résection sous-muqueuse de la cloison.
Saigne normalement.

12 h. T. S. : 4 min. — T. C. : 11 min.

13 octobre 1933.

11 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 18 min.
Saigne peu après détamponnement.

10 octobre 1933.

10 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 17 min.

Observation IX.

Mlle C..,. 17 ans, employée.

Pas d'antécédents.

12 octobre 1933.

10 h. T. S. : 3 min. — T. C. : 15 min.
Coagulène : 3 ampoules.

10 h. 30 Amygdalectomie totale à l'anse.
Saigne normalement.

12 h. T. S. : 2 min. — T. C. : 13 min.

13 octobre 1933.

11 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 11 min.

14 octobre 1933.

10 h. T. S. : 3 min. ½. — T. C. : 13 min. ½.

Observation X.

Mlle F..., 21 ans, employée.

Quelques épistaxis. Menstruations irrégulières.

12 octobre 1933.

11 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 11 min. ½.
Coagulène : 3 ampoules.

12 h. T. S. : 3 min. — T. C. : 14 min.

12 h. 30 Résection sous-muqueuse de la cloison.
Hémorragie minime.

13 octobre 1933.

9 h. T. S. : 3 min. ½. — T. C. : 9 min.

14 octobre 1933.

9 h. 30 T. S. : 3 min. — T. C. : 15 min. ½.

Observation XI.

Mlle C..., 16 ans, employée.

Pas d'antécédents.

13 octobre 1933.

9 h. T. S. : 1 min. — T. C. : 15 min.
Coagulène : 3 ampoules.

9 h. 30 Amygdalectomie totale à l'anse.
Saigne modérément.
12 h. T. S. : 2 min. — T. C. : 11 min.
14 octobre 1933.
11 h. T. S. : 3 min. — T. C. : 10 min.

Observation XII.

Mlle C..., 21 ans, employée.
Pas d'antécédents.
13 octobre 1933.
9 h. 30 T. S. : 2 min. — T. C. : 17 min.
Coagulène : 3 ampoules.
10 h. Résection sous-muqueuse de la cloison.
Saigne normalement.
12 h. 30 T. S. : 3 min. ½. — T. C. : 14 min. ½.
14 octobre 1933.
11 h. T. S. : 3 min. — T. C. : 10 min.
15 octobre 1933.
10 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 12 min.

Observation XIII.

M. H..., 18 ans, coiffeur.
Pas d'antécédents.
13 octobre 1933.
11 h. 30 T. S. : 2 min. ½. — T. C. : 9 min. ½.
Coagulène : 3 ampoules.
12 h. 30 T. S. : 2 min. ½. — T. C. : 15 min.
14 octobre 1933.
10 h. T. S. : 2 min. — T. C. : 12 min. ½.

15 octobre 1933.

11 h. T. S. : 2 min. ½. — T. C. : 15 min.

Observation XIV.

Mlle B..., 23 ans, sans profession.

Pas d'antécédents.

24 octobre 1933.

9 h 30 T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 16 min.

Coagulène : 2 ampoules.

11 h. Amygdalectomie totale à l'anse.

12 h. T. S. : 2 min ½.— T. C. : 13 min.

25 octobre 1933.

10 h. 30 T. S. : 2 min. ½. — T. C. : 15 min.

Observation XV.

Mlle N..., 18 ans, corsetière.

Pas d'antécédents.

25 octobre 1933.

10 h. T. S. : 2 min. ½ — T. C. : 12 min.

Coagulène : deux ampoules.

11 h. Amygdalectomie totale à l'anse.

12 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 10 min. ½.

20 octobre 1933.

11 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 11 min. ½.

Observation XVI.

M. L.., 16 ans, commis.

Pas d'antécédents.

26 octobre 1933.

9 h. 30 T. S. : 2 min. ½. — T. C. : 14 min.

Coagulène : 2 ampoules.

11 h. Résection sous-muqueuse de la cloison.
Saigne peu.
12 h. 45 T. S : 2 min. — T. C : 12 min.
27 octobre 1933.
Hémorragie peu abondante au détamponnement.
28 octobre 1933.
10 h. T. S. : 2 min. — T. C. : 10 min.

Observation XVII.

M. G. ; 24 ans, mécanicien.
Pas d'antécédents.
27 octobre 1933.
9 h 30 T. S. : 1 min. ½ .— T. C.: 15 min.
Coagulène : 2 ampoules.
10 h. Résection sous-muqueuse de la cloison.
Saigne peu.
12 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 13 min. ½.
28 octobre 1933.
11 h. T S. : 2 min. — T. C. : 11 min. ½.
Saigne peu après détamponnement.

Observation XVIII.

Mlle M..., 28 ans, ouvrière.
Pas d'antécédents.
27 octobre 1933.
10 h. T. S. : 4 min. — T. C. : 20 min.
Coagulène : 2 ampoules.
10 h. 15 Plastique nasale.
Hémorragie modérée.
12 h. T. S. : . — T. C. : 13 min. ½.

28 octobre 1933.

10 h. T. . — T. C. : 10 min.

Observation XIX.

Mlle V..., 30 ans, dactylo.

Pas d'antécédents.

27 octobre 1933,

10 h. T. S. : 5 min. — T. C. : 18 min.
Coagulène : deux ampoules.

11 h. Plastique pour cicatrice vicieuse du cou.
Saigne peu.

12 h. T. S. : 2 min. ½. — T. C. : 15 min.

28 octobre 1933.

10 h. T. S. : 3 min. — T. C. : 12 min. ½.

Observation XX.

Mlle C..., 25 ans, ouvrière.

Pas d'antécédents.

28 octobre 1933.

9 h. 30 T. S. : 2 min. — T. C. : 18 min.
Coagulène : deux ampoules.

10 h. Amygdalectomie totale à l'anse.
Saigne peu.

12 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 12 min.

Observation XXI.

Mlle T..., 23 ans, employée.

Pas d'antécédents.

3 novembre 1933.

10 h. T. S. : 2 min. — T. C. : 9 min. ½.
Coagulène : 2 ampoules.
12 h. T. S. : 1 min. — T. C. : 14 min

Observation XXII.

M. G..., 25 ans, ouvrier.
Pas d'antécédents.
3 novembre 1933.
10 h. T. S. : 4 min. — T. C. : 15 min.
Coagulène : 2 ampoules.
11 h. Amygdalectomie totale à l'anse.
Saigne peu.
12 h. 30 T. S. : 2 min. ½. — T. C. : 7 min.

Observation XXIII.

Mme R..., 37 ans, sans profession.
Pas d'antécédents.
3 novembre 1933.
10 h. 15 T. S. : 3 min. — T. C. : 12 min. ½.
Coagulène : 2 ampoules.
11 h. 30 Cure radicale de sinusite frontale par voie externe.
Saigne normalement.
13 h. T. C. : 9 min. ½.

Observation XXIV.

M. L..., 20 ans, ouvrier.
Pas d'antécédents.

3 novembre 1933.

10 h. 30 T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 9 min.
Coagulène : 2 ampoules.

12 h. Amygdalectomie totale à l'anse.
Hémorragie minime.

13 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 7 min.

Observation XXV.

Mlle B..., 27 ans, domestique.
Pas d'antécédents.

9 novembre 1933.

10 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 11 min.
Coagulène : 2 ampoules.

11 h. Amygdalectomie totale à l'anse.
Saigne peu.

12 h. 30 T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 9 min.

Observation XXVI.

M. K..., 35 ans, ouvrier.
Pas d'antécédents.

13 novembre 1933.

9 h. 30 T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 8 min. ½.
Coagulène : 2 ampoules.

10 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 11 min.

10 h. 30 T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 9 min.

11 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. : 8 min.

11 h. 30 T. S. : 1 min. — T. C. : 7 min. ½.

Observation XXVII.

M. P..., 37 ans, employé.

Pas d'antécédents.

15 novembre 1933.

10 h. T. S. : 2 min. — T. C. sang pur : 16 min.
T. C. sang + plaq. : 10 min.
Coagulène : 2 ampoules.

10 h. 30 T. S. : 1 min. ½. — T. C. sang pur : 12 min.
T. C. sang + plaq. : 9 min.

11 h. T. S. : 2 min. ½. — T. C. sang pur : 10 min. ½.
T. C. sang + plaq. : 9 min.

11 h. 30 T. S. : 2 min. — T. C. sang pur : 10 min. ½.
T. C. sang + pl. : 9 min. ½.

Observation XXVIII.

M. C..., 34 ans, employé.

Pas d'antécédents.

16 novembre 1933.

9 h. 30 T. S. — T. C. sang pur : 9 min. ½.
T. C. sans + plaq. : 6 min.
Coagulène : 2 ampoules.

10 h. T. C. sang pur : 15 min.
T. C. sang + plaq. : 11 min.

10 h. 30 T. C. sang pur : 14 min.
T. C. sang + plaq. : 11 min.

11 h. T. C. sang pur : 12 min.
T. C. sang + plaq. : 10 min.

11 h. 30 T. C. sang pur : 11 min.
T. C. sang + plaq. : 10 min.

12 h. T. C. sang pur : 9 min.
T. C. sang + plaq. : 8 min. ½.

Observation XXIX.

M. K..., 37 ans, maître d'hôtel.
Pas d'antécédents.
21 novembre 1933.

10 h. T. C. sang pur : 13 min.
T. C. sang + plaq. : 6 min.
Coagulène : 2 ampoules.
10 h. 30 T. C. sang pur : 11 min.
T. C. sang + plaq. : 5 min. ½.
11 h. T. C. sang pur : 10 min.
T. C. sang + plaq. : 6 min.
11 h. 30 T. C. sang pur : 10 min.
T. C. sang + plaq. : 8 min.

Observation XXX.

M. C..., 37 ans, employé.
Pas d'antécédents.
23 novembre 1933.

9 h.30 T. S. : 1 min. — T. C. sang pur : 9 min. ½.
T. C. sang + plaq. : 9 min.
Coagulène : 2 ampoules.
10 h. T. S. : 1 min. ½. — T. C. sang pur : 11 min.
T. C. sang + plaq. : 8 min.
10 h. 30 T. S. : 1 min.T. C. sang pur : 8 min.
T. C. sang + plaq. : 7 min.
12 h. T. S. : 1 min. — T. C. sang pur : 7 min. ½.
T. C. sang pur + plaq. : 7 min.

* * *

Pour faciliter la lecture des résultats et la comparaison des observations, nous avons établi des graphiques.

Dans les 25 premières observations on note :

Temps de coagulation.

1° La coagulation est accélérée, sauf dans quatre observations (III, X, XIII, XXI).

2° L'accélération varie de une minute et demie à treize minutes (VIII).

3° En règle générale, l'accélération est d'autant plus grande que la durée initiale de la coagulation est plus élevée : 24'-11' (VIII) ; 17'-8' (V) ; 15'-7' (XXII) ; 20'-13' 1/2 (XVIII).

4° Le lendemain, la chute de la coagulation peut se poursuivre (IX, XI, XII, XVIX, VIII, XIX), pour remonter le surlendemain et tendre vers le chiffre initial. On peut observer, au contraire, une poussée d'hypocoagulation (I, V, VI, VIII, X, XIV, XV). Cette poussée a même été très accentuée dans l'observation VI : la coagulation se faisait avant l'injection en 11 minutes ; après, en 9 minutes ; le lendemain le sang ne se coagulait qu'après 23 minutes.

5° Les résultats obtenus avec deux ou trois ampoules sont équivalents.

Temps de saignement.

Ses variations sont beaucoup moins constantes :

1° Il peut ne pas être modifié (II, V, XIII, XXIV, XXV).

2° Il peut varier parallèlement au temps de coagulation (I, VII, IX, XV, XVI, XIX, XX, XXII).

3° Sa courbe peut s'opposer à celle de la coagulation (III, IV, VI, VIII, XI, XII, XIV, XVII, XXI).

* * *

Chez quatre malades (III, X, XIII, XXI), l'injection d'extrait a rendu le sang moins coagulable de une à cinq minutes et demie. Reprenant les observations on remarque dans trois sur quatre (III, X, XIII), que le second examen a été fait une heure seulement après l'injection d'extrait au lieu de deux à trois heures comme chez les autres sujets. On devait donc se demander si l'horaire n'intervenait pas. Des recherches complémentaires, faites chez cinq nouveaux malades, permirent d'établir des courbes de coagulation et de saignement de demi-heure en demi-heure.

Voulant déterminer l'action des extraits *in vitro* sur la coagulation, des mesures furent faites simultanément dans deux tubes, le premier recevant le sang pur, le second dix gouttes d'extrait pour un gramme de sang pur.

Horaire de la coagulation.

1° La courbe de coagulation peut diminuer dès le début régulièrement (XXVII, XXIX).

2° Elle peut s'élever pendant un temps plus ou moins long pour s'abaisser ensuite (XXVI, XXVIII, XXX).

Action « in vitro » sur la coagulation.

1° L'extrait raccourcit *in vitro* la coagulation dans tous les cas.

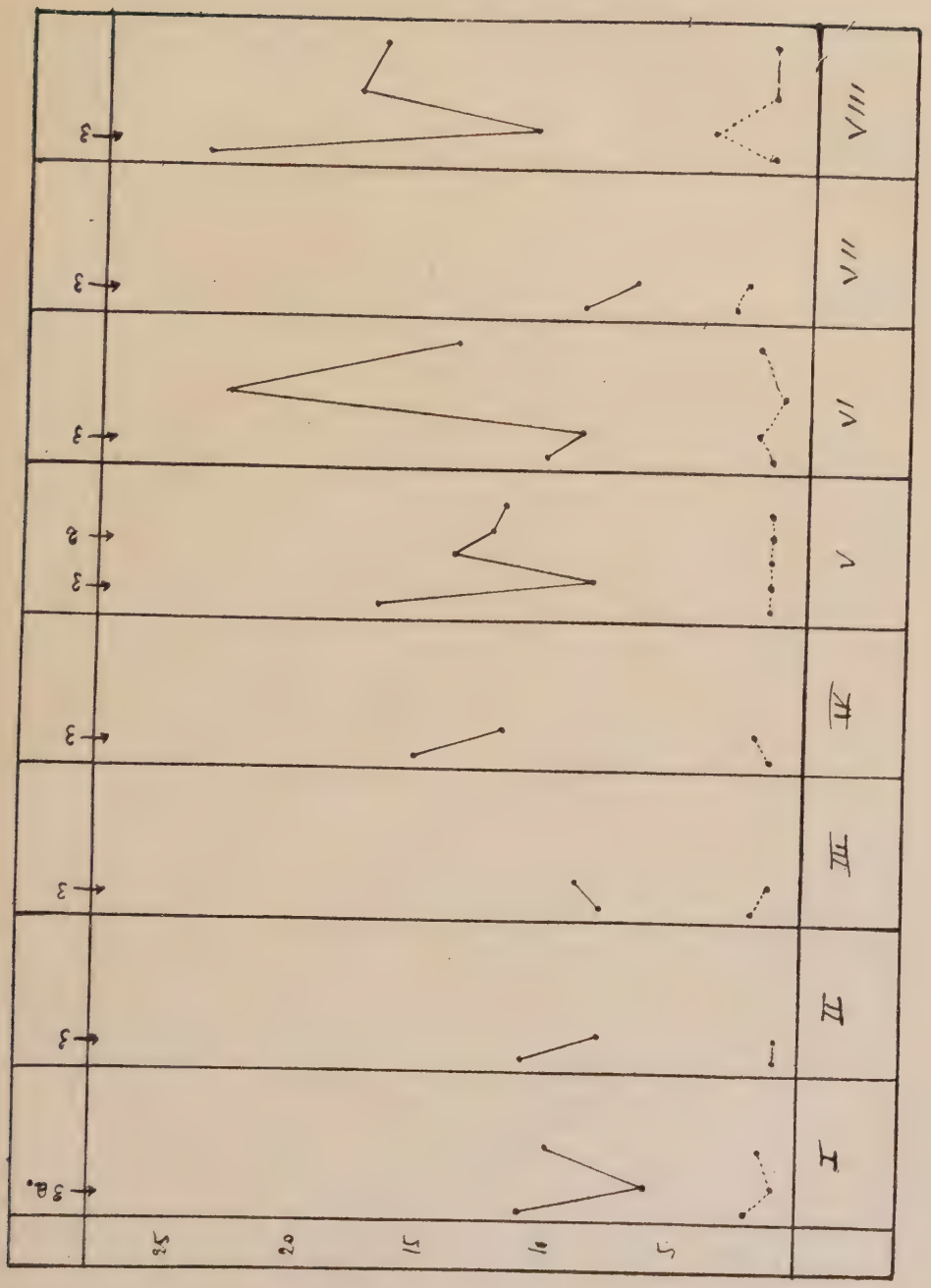
2° Très accusée au premier examen, cette action s'atténue aux examens ultérieurs.

Incidents.

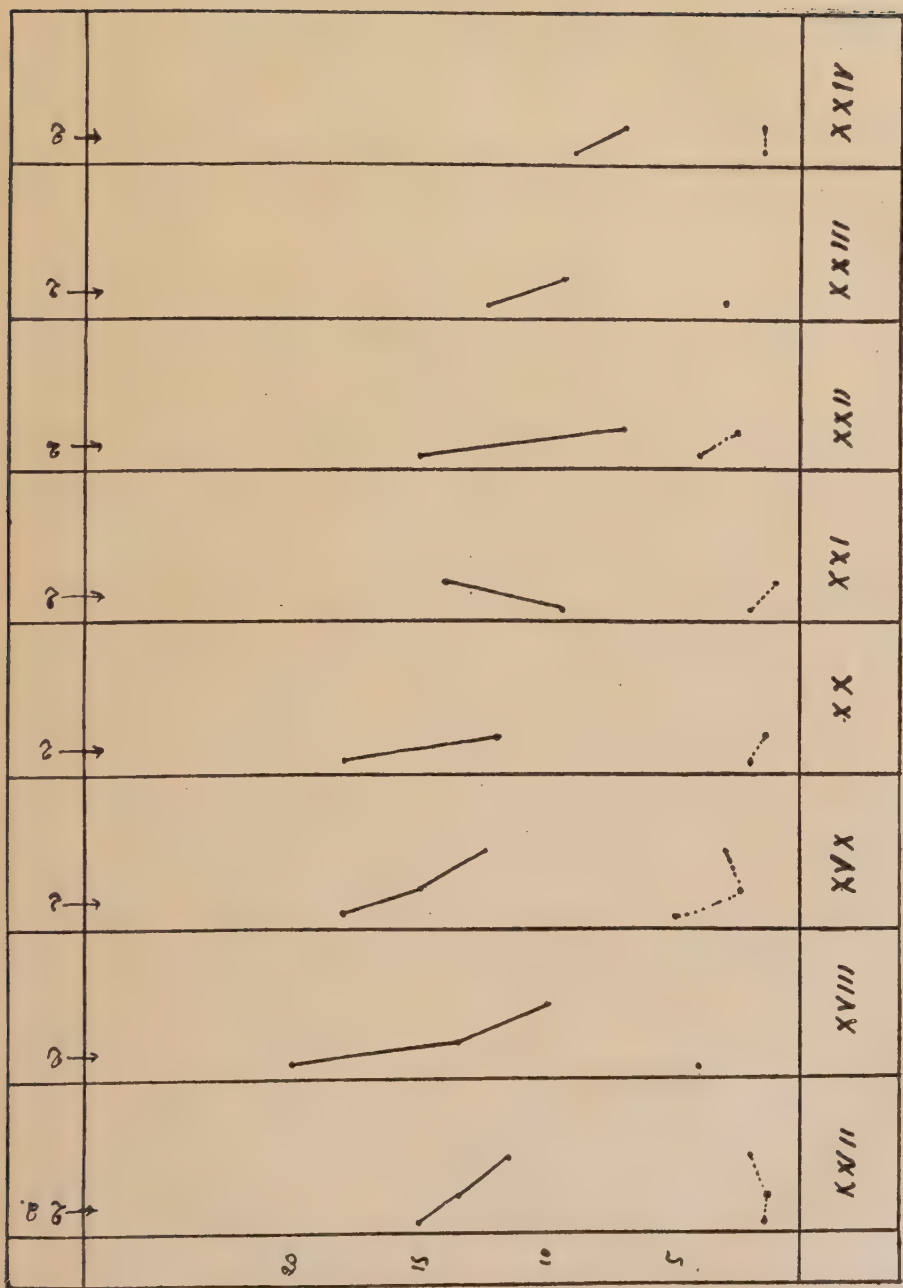
Les injections sous-cutanées d'extrait sont admirablement tolérées par le malade.

Elles sont rapidement résorbées, totalement indolores.

Nous n'avons jamais observé le moindre incident. En particulier, jamais d'accidents anaphylactiques, comme on peut en rencontrer avec certains extraits sériques.


I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
3a.
3
3
3
3
2
3
3
3
25
20
15
10
5

XI
X
XI
XII
XIII
XIV
XV
XVI
3 a.
3
3
3
3
2 a.
2
2
25
20
15
10
5


XXIV
XXIII
XXII
XXI
XX
XVX
XVIII
XVII

XXV
XXVI
XXVII
XXVIII
XXIX
XXX
2 a.
2
2
2
2
2
25
20
15
10
5

CONCLUSIONS

1° Nos recherches confirment entièrement les travaux des physiologistes sur l'action hémostatique des plaquettes sanguines.

2° Les extraits de plaquettes sanguines raccourcissent *in vivo* et *in vitro* le temps de coagulation.

3° Leur action sur le temps de saignement est plus complexe.

4° Le raccourcissement de la coagulation est transitoire, aussi doit-on, pour maintenir cet effet, renouveler les injections d'extrait les jours suivants.

5° Les extraits de plaquettes agissent d'autant mieux que le temps de coagulation initial est plus élevé.

6° Le raccourcissement du temps de coagulation peut être précédé d'une phase réfractaire. Il y a intérêt, lorsqu'on emploie l'extrait à titre préventif, à faire l'injection une heure et demie à deux heures avant l'intervention.

7° La dose de deux ampoules est suffisante dans la pratique courante, mais cette dose peut être très largement dépassée dans les hémorragies abondantes et tenaces, et, préventivement, avant une opération très hémorragipare.

8° L'absence d'accidents sériques est un gros avantage sur les extraits sériques.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu : le Président de la thèse,
LEMAITRE.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Devant l'impossibilité de citer tous les travaux concernant le rôle hémostatique des plaquettes sanguines, nous préférons renvoyer aux ouvrages qui nous ont le plus servi dans la rédaction de cette thèse. Le lecteur y trouvera les références les plus complètes.

Sur la physiologie des plaquettes, consulter :

BORDET. — Considérations sur les théories de la coagulation du sang (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1920, pp. 561-595).

HAYEM. — L'hématoblaste (Presses Universitaires de France, 1923).

ROSKAM. — Physiologie normale et pathologique du globulin, (Presses Universitaires de France, 1927).

Sur la pathologie, consulter :

PERRET. — De l'emploi du coagulène en médecine et chirurgie (*Revue Médicale de la Suisse Romande*, 1922).

CHEVALLIER (P.). — Les hémorragies des capillaires (*Questions actuelles de Pathologie Médicale*, Masson, 1930).

494. — Impr. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 12-33